

# Carvedilol/ivabradina per al tractament de l'angina de pit estable

**Consell Assessor de Medicació de l'Atenció Primària i Comunitària i Atenció Especialitzada**

**Programa d'harmonització farmacoterapèutica**

**Àrea del Medicament**

**24 d'abril de 2019**

#### **Autors:**

En l'elaboració d'aquest informe han participat:

- Membres del Consell Assessor de Medicació de l'Atenció Primària i Comunitària i Atenció Especialitzada del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Ana M<sup>a</sup> de Andrés, Patricia Cabré, Diego Castillo, Anna Coma, Eva Comín, Mercedes Fernández, Juana Flores, Núria Gutiérrez, Josep Jiménez, Susana Lastra, Rosa Madridejos, Manuel Masegosa, Andrea Molina, Vicente Morales, Rosa Morros, Víctor Pérez, Àngels Pellicer, Ruth Puig-Peiró, Rafel Ramos, Ana Maria Ríos, Pascual Solanas, Antonio Sánchez, Pere Simonet, Antoni Vallano i Joan-Anton Vallès.
- Experts clínics externs: Ramon Bascompte (Servei de Cardiologia de l'Hospital Universitari Arnau de Vilanova), Marta Ferrero (Servei de Cardiologia de l'Hospital Clínic de Barcelona) i Enric Juncadella (metge de família del CAP Just Oliveras).
- Gerència d'Harmonització Farmacoterapèutica del CatSalut: Diego Mena i Caridad Pontes.
- Oficina tècnica externa de l'Institut Català de la Salut: Patricia Marrero.

L'autoria d'aquest document correspon al Programa d'harmonització farmacoterapèutica i pot no coincidir totalment amb els plantejaments fets pels experts que han estat consultats durant el procés d'avaluació.

Suggerim que aquest document sigui citat de la manera següent: **Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Carvedilol/ivabradina per al tractament de l'angina de pit estable. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2019.**

Paraules clau: carvedilol, blocador beta, ivabradina, angina de pit, cardiopatia isquèmica.

#### **Alguns drets reservats**

© 2019, Generalitat de Catalunya. Servei Català de la Salut.



Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca>

#### **Edita:**

Servei Català de la Salut

#### **Assessorament lingüístic:**

Gerència d'Estratègia i Comunicació

**URL:** <http://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/farmacia-medicaments/programa-harmonitzacio-farmacoterapeutica/informes-avaluacio-acords-medicaments-harmonitzats/a-z/>

## Índex

1. Punts clau .....	4
2. Àrea descriptiva del medicament .....	5
2.1. Indicació .....	5
2.2. Mecanisme d'acció .....	5
2.3. Posologia i forma d'administració.....	5
2.4. Utilització en poblacions especials.....	6
3. Valoració de la pertinença de la combinació i revisió de la seva eficàcia, seguretat i cost .....	6
3.1. L'estratègia de combinar CARVE i IVA està recomanada per al tractament de l'angina de pit? .....	6
3.2. En quina línia de tractament es recomana utilitzar la combinació? .....	7
3.3. Els fàrmacs de la combinació (CARVE i IVA) estan considerats com a tractaments d'elecció en monoteràpia? .....	8
3.4. Es troben disponibles altres combinacions per a la mateixa indicació? .....	8
3.5. Quina evidència té la combinació davant de la monoteràpia i davant d'altres combinacions per al tractament de l'angina de pit? .....	8
3.6. Quina eficàcia ha mostrat la CDF davant dels comparadors? És clínicament rellevant? ...	10
3.7. Quin és el perfil de seguretat de la CDF CARVE/IVA? Pot la combinació incrementar les reaccions adverses respecte a la monoteràpia? .....	13
3.8. És possible ajustar la dosi amb les presentacions disponibles? L'augment en la dosi d'un dels fàrmacs implicaria un increment innecessari dels altres fàrmacs? .....	16
3.9. Hi ha evidència que la combinació millori la conveniència del tractament i que pugui induir o prevenir errors de medicació? .....	16
3.10. La combinació té un cost inferior als monocomponents administrats per separat? La combinació té un cost inferior a altres alternatives? Quin impacte pressupostari s'estima amb la seva comercialització? .....	17
Annex 1. Avaluació de fonts secundàries .....	20
Annex 2. Informació sobre els comparadors.....	21
Bibliografia.....	22

## 1. Punts clau

- Carvedilol/ivabradina (CARVE/IVA) és una combinació a dosis fixes (CDF) d'un blocador beta (BB) i un inhibidor del corrent  $I_f$ . Està indicada per al tractament simptomàtic de l'angina de pit crònica estable en pacients amb arteriopatia coronària, com a teràpia de substitució en adults amb ritme sinusal normal, ja controlats amb CARVE i IVA com a monofàrmacs a la mateixa dosi.
- Ivabradina (IVA) com a monofàrmac està indicada en el tractament simptomàtic de l'angina de pit crònica estable en adults amb malaltia coronària amb ritme sinusal normal i freqüència cardíaca (FC)  $\geq 70$  batecs per minut (bpm).
- L'evidència de CARVE/IVA en l'angina de pit prové de quatre assaigs clínics aleatoritzats (ACA). Dos que avaluen l'efecte sobre la morbidimortalitat cardiovascular (CV), un avalua la capacitat d'exercici i altre l'efecte sobre la freqüència cardíaca.
- En l'ACA de morbidimortalitat en pacients amb insuficiència cardíaca crònica [ICC], ( $n = 10.917$ ) no es van trobar diferències en la variable primària (mort CV, hospitalització per infart agut de miocardi [IAM] o per ICC) respecte a placebo. En una anàlisi *post hoc* dels pacients amb angina simptomàtica i tractament amb CARVE ( $n = 254$ ), IVA va reduir el risc en la variable primària (HR: 0,60 [0,19 a 0,83]). conduït per les hospitalitzacions per IAM. Els resultats van ser semblants amb tota la població amb BB.
- L'altre ACA de morbidimortalitat en pacients sense ICC ( $n = 19.102$ ) tampoc no va trobar diferències en la variable primària (mort CV, IAM no mortal). En una anàlisi predefinida en el basal (CCS  $\geq 2$ ,  $n = 12.049$ ) IVA va mostrar més esdeveniments que placebo (7,6% vs. 6,5%), conduïts pels IAM no mortals.
- IVA + atenolol va augmentar en 16,3 segons ( $p < 0,001$ ) la durada total de l'exercici davant d'atenolol. IVA + BB va disminuir l'FC davant de l'optimització de BB (61 bpm vs. 63 bpm).
- Les principals reaccions adverses associades al tractament amb CARVE/IVA són consistents amb el perfil de seguretat dels seus monocomponents. Per a CARVE les reaccions de classe dels BB no selectius i IVA s'ha relacionat amb alteracions visuals (fosfens), cefalea, mareig, hipertensió i altres esdeveniments CV (bradicàrdia, bloqueig cardíac, extrasístoles ventriculars, fibril·lació auricular, etc.).
- Arran dels resultats de l'ACA SIGNIFY, l'AEMPS va emetre una nota de seguretat de l'ús d'IVA en angina de pit. Entre d'altres recomanacions, en aquesta indicació s'ha de suspendre el tractament si no existeix millora simptomàtica als 3 mesos. A més, està contraindicada l'administració amb verapamil, diltiazem o inhibidors potents del CYP3A4.
- La combinació de dos principis actius en un únic comprimit presenta l'avantatge teòric d'associar-se a una millor adherència, encara que aquest fet no ha estat clarament demostrat.
- CARVE/IVA no pot substituir l'associació d'IVA i un BB diferent de CARVE quan s'administren per separat.
- El cost de CARVE/IVA és inferior al dels components per separat i superior al de CARVE.

Acord emès per la Comissió Farmacoterapèutica per al SISCAT:

**MEDICAMENT SENSE VALOR TERAPÈUTIC AFEGIT**

**(CATEGORIA D)**

## 2. Àrea descriptiva del medicament

Taula 1. Característiques de carvedilol/ivabradina<sup>1</sup>

Carvedilol/ivabradina (Carevalan®)	
Laboratori	Les Laboratoires Servier
Presentacions	Carevalan® 6,25/5 mg; 6,25/7,5 mg; 12,5/5 mg; 12,5/7,5 mg*; 25/5 mg; 25/7,5 mg* 56 comprimits recoberts amb pel·lícula
Excipients de declaració obligatòria	Lactosa monohidrat, maltodextrina, midó de blat de moro pregelatinitzat, croscarmel·losa sòdica i glicerol
Codi ATC	C07FX06
Procediment d'autorització	Descentralitzat. Estat membre de referència: Holanda
Data d'autorització AEMPS	07.02.2017
Data de comercialització	01.03.2018
Condicions de dispensació	Recepta mèdica

\*Presentació autoritzada però no comercialitzada.

Es recomana consultar la [fitxa tècnica](#) per obtenir informació més detallada i actualitzada de les característiques d'aquest fàrmac.

### 2.1. Indicació

#### Indicació avaluada:

Com a teràpia de substitució en adults amb ritme sinusal normal, ja controlats amb carvedilol (CARVE) i ivabradina (IVA) a la mateixa dosi per al tractament simptomàtic de l'angina de pit crònica estable en pacients amb arteriopatia coronària.<sup>1</sup>

#### Altres indicacions:

Com a teràpia de substitució en adults amb ritme sinusal normal, ja controlats amb carvedilol (CARVE) i ivabradina (IVA) a la mateixa dosi per al tractament de la insuficiència cardíaca crònica (ICC) de la classe II-IV de la New York Heart Association (NYHA) amb disfunció sistòlica.<sup>1</sup>

### 2.2. Mecanisme d'acció

El CARVE és un blocador beta (BB) vasodilatador no selectiu amb activitat blocadora selectiva dels receptors alfa 1 i suprimeix el sistema renina-angiotensina mitjançant el bloqueig beta no selectiu. Redueix la necessitat d'oxigen pel miocardi, la freqüència cardíaca (FC) i la pressió arterial (PA). No té activitat simpaticomimètica intrínseca.<sup>1</sup>

La IVA és un inhibidor selectiu del corrent I<sub>f</sub> del node sinoauricular, que controla la despolarització diastòlica espontània en el node sinusal i regula l'FC, d'aquesta manera redueix l'FC i el consum d'oxigen pel miocardi sense afectar la contractilitat ni la PA.<sup>1</sup>

### 2.3. Posologia i forma d'administració

La posologia és un comprimit dos cops al dia (matí i nit). S'ha de prendre amb aliments.

Només s'ha d'utilitzar en pacients ja controlats amb dosis estables i òptimes dels monocomponents. Si es requereix un canvi de dosi, s'ha de realitzar un ajust dels components individualment. Es recomana que la decisió de l'ajust es faci amb mesures consecutives de l'FC, electrocardiograma o monitoratge ambulatori durant 24 hores. En pacients amb insuficiència cardíaca crònica (ICC) també s'ha de monitorar la PA en un interval apropiat.

Si durant el tractament, l'FC disminueix per sota de 50 batecs per minut (bpm) en repòs o el pacient té símptomes de bradicàrdia, es reduirà la dosi dels components individuals fins a una dosi òptima amb monitoratge de l'FC. El tractament se suspendrà si es manté l'FC < 50 bpm o persisteixen els símptomes de bradicàrdia a pesar de la reducció de dosi.<sup>1</sup>

## 2.4. Utilització en poblacions especials

- **Edat avançada:** utilitzar amb precaució, atès que les concentracions de CARVE poden ser més elevades que en pacients joves.
- **Insuficiència renal (IR):** no es requereix ajust de dosi si la taxa de filtrat glomerular (TFG) > 15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> i la pressió arterial sistòlica (PAS) > 100 mmHg. Es recomana precaució en pacients amb TFG < 15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, atès que no hi ha dades en aquesta població. Es recomana monitorar la funció renal en pacients amb ICC i PAS < 100 mmHg.
- **Insuficiència hepàtica (IH):** pot ser necessari un ajust posològic en IH de lleu a moderada. Es recomana precaució en IH moderada i està contraindicat en IH greu.
- **Embaràs i lactància:** està contraindicat durant l'embaràs i la lactància. CARVE i IVA han mostrat toxicitat sobre la reproducció en animals i s'excreten en la llet materna. Es desconeix el risc potencial i l'efecte en la lactància en humans. A més, els BB redueixen la perfusió placentària i en el període neonatal el nounat té més risc de tenir complicacions cardíques i pulmonars.<sup>1</sup>

## 3. Valoració de la pertinença de la combinació i revisió de la seva eficàcia, seguretat i cost

### 3.1. L'estratègia de combinar CARVE i IVA està recomanada per al tractament de l'angina de pit estable amb arteriopatia coronària?

Les guies de pràctica clínica recomanen un abordatge multifactorial del tractament de l'angina de pit estable el qual inclou tractament farmacològic, control dels factors de risc, modificacions de l'estil de vida, l'educació del pacient i diferents tècniques de revascularització. L'objectiu del tractament és l'alleujament dels símptomes d'angina, la prevenció dels esdeveniments cardiovasculars (CV) i mantenir o millorar el nivell de funcionalitat i la qualitat de vida.<sup>2,3</sup>

En general les guies de pràctica clínica recomanen com a aproximació inicial una teràpia mèdica òptima (que inclou la teràpia farmacològica i no farmacològica) i es reserven les tècniques de revascularització (intervencionisme coronari percutani i cirurgia de derivació aortocoronària) per a pacients refractaris a aquesta, o a determinats casos on el risc isquèmic es més alt.<sup>3-5</sup>

Les modificacions de l'estil de vida i el control dels factors de risc comprenen entre d'altres la cessació del tabaquisme, el seguiment d'una dieta saludable, la realització d'activitat física regular i el control del pes.<sup>2</sup>

El tractament farmacològic ha d'incloure almenys un fàrmac per a l'alleujament dels símptomes de l'angina i diferents tractaments per a la prevenció d'esdeveniments CV.<sup>2,4,6</sup> Per a la prevenció d'esdeveniments CV es recomanen els antiagregants (àcid acetilsalicílic d'elecció) i les estatines en tots els pacients amb angina estable. El tractament amb inhibidors de l'enzim convertidor de l'angiotensina (IECA) algunes guies recomanen considerar-lo en tots els pacients amb angina estable i, en altres, es recomana en els pacients amb diabetis, hipertensió, insuficiència cardíaca (IC) amb fracció d'ejecció ventricular esquerra (FEVE)  $\leq 40\%$  o malaltia renal crònica.<sup>2-4,6</sup>

Dintre dels fàrmacs per a l'alleujament dels símptomes immediats de l'angina els nitrats d'acció curta produeixen un alleujament ràpid dels símptomes quan ha començat l'episodi d'angina o quan és probable que ocorri.

Per prevenir els símptomes a llarg termini són d'elecció els BB i els antagonistes del calci en funció de les comorbiditats, tot i que algunes guies prioritzen els BB excepte en els casos de contraindicació. L'eficàcia dels BB en l'angina de pit es considera un efecte de classe. Dins dels antagonistes del calci, les guies que prioritzen recomanen els antagonistes del calci no dihidropiridínics (verapamil i diltiazem).<sup>2,4,6</sup>

Quan el control dels símptomes no és suficient amb un fàrmac amb prevenció a llarg termini es recomana combinar un BB i un antagonista del calci. Algunes guies recomanen utilitzar els dihidropiridínics en lloc de verapamil i diltiazem per l'efecte bradicarditzant d'ambdós amb el consegüent risc de bloqueig cardíac, i altres utilitzar només utilitzar qualsevol amb precaució.

En els pacients en què no siguin adequats els BB ni els antagonistes del calci es pot considerar el tractament en monoteràpia amb nitrats d'acció llarga, IVA, ranolazina o trimetazidina, segons les característiques del pacient. Aquests fàrmacs es poden utilitzar en teràpia doble combinats amb un BB o un antagonista del calci en els pacients sense un control simptomatològic adequat quan aquests dos últims no es poden utilitzar conjuntament (BB o antagonista del calci). L'evidència de la combinació de tres fàrmacs és molt limitada.<sup>2,4,6</sup>

Per tant, l'estratègia de combinar CARVE i IVA està recomanada en certes circumstàncies clíniques.

### **3.2. En quina línia de tractament es recomana utilitzar la combinació?**

Segons les diferents guies clíniques, en pacients on s'ha optat pel tractament mèdic, la combinació de CARVE + IVA és una opció entre d'altres (nitrats d'acció llarga, ranolazina o trimetazidina) en pacients que persisteixen simptomàtics tot i el tractament amb CARVE i en els quals els antagonistes del calci no es toleren o estan contraindicats. L'elecció de la teràpia del segon fàrmac

en aquests casos s'ha de fer segons les comorbiditats, la tolerància i diferents variables, com per exemple, l'FC i la PA.

Segons la indicació autoritzada de CARVE/IVA, els pacients han de rebre prèviament els components individuals per separat a les mateixes dosis que amb la CDF.

### **3.3. Els fàrmacs de la combinació (CARVE i IVA) estan considerats com a tractaments d'elecció en monoteràpia?**

El CARVE, de la mateixa manera que altres BB amb indicació en angina de pit, es pot considerar el tractament d'elecció en monoteràpia (vegeu apartat 3.1). Per altra banda, la IVA no és un tractament d'elecció en monoteràpia i només s'hauria de considerar en monoteràpia, entre d'altres alternatives, en pacients amb contraindicació a BB i antagonistes del calci.

### **3.4. Es troben disponibles altres combinacions per a la mateixa indicació?**

No es disposa d'altres combinacions d'IVA amb BB o altres medicaments comercialitzats a Espanya. Actualment, no hi ha altres CDF amb indicació en el control dels símptomes a llarg termini de l'angina de pit estable.

### **3.5. Quina evidència té la combinació davant de la monoteràpia i davant d'altres combinacions per al tractament de l'angina de pit?**

S'ha dut a terme una cerca bibliogràfica fins a finals de febrer de 2019.

L'evidència disponible fins al moment sobre l'eficàcia i la seguretat de CARVE/IVA per al tractament de l'angina de pit estable prové de dos assaigs clínics aleatoritzats (ACA) considerats per a l'ampliació de l'autorització d'IVA en combinació amb BB en angina de pit i d'una anàlisi *post hoc* segons el BB basal d'un d'ells. També es disposa d'un ACA posterior que avalua la morbidimortalitat CV d'IVA respecte a placebo i un altre que avalua l'FC.

ACA amb valoració de variables clíniques:

- ASSOCIATE (NCT00202566):<sup>7</sup> ACA que compara IVA + atenolol davant d'atenolol de 4 mesos de durada.
- CONTROL-2 (ISRCTN30654443):<sup>8</sup> ACA obert que compara IVA + BB davant de l'optimització del tractament amb BB de 16 mesos de durada.

ACA amb valoració de la morbidimortalitat:

- BEAUTIFUL (NCT00143507):<sup>9</sup> ACA que compara IVA davant de placebo en pacients amb tractament estàndard i arteriopatia coronària i IC de 3 anys de durada.
- SIGNIFY (ISRCTN61576291):<sup>10</sup> ACA que compara IVA davant de placebo en pacients amb tractament estàndard i arteriopatia coronària sense IC durant 3 anys.



No es tenen en compte en aquesta avaluació els estudis observacionals finançats pel laboratori comercialitzador, els ACA amb < 50 participants o en població exclusivament asiàtica.<sup>11-15</sup>

En l'informe es reflecteixen les dades dels informes d'avaluació de les agències reguladores en cas de discrepàncies amb les publicacions dels estudis.

Les característiques principals dels assaigs inclosos en l'avaluació es mostren a la taula 2.

**Taula 2. Característiques principals dels assaigs clínics**

Estudi	Disseny	Població	Durada	Grup intervenció (n)	Grup control (n)	Variable principal
<b>ACA amb valoració de variables clíniques</b>						
ASSOCI ATE <sup>7</sup>	ACA, multicèntric, CD, grups paral·lels, controlat amb PBO (1:1) superioritat (ITTm)	889 adults ≤ 75 anys amb APE ≥ 3 mesos i arteriopatia coronària, ritme sinusal, tractament amb BB ≥ 3 mesos (dosis equivalent a ATE 50 mg), 3 proves d'esforç positives limitada pels símptomes	4 mesos	ATE 50 mg + IVA (n = 449)	ATE 50 mg + PBO (n = 440)	Canvi en la durada total de l'exercici en la prova d'esforç (protocol de Bruce estàndard)
CONTR OL-2 <sup>8</sup>	ACA, multicèntric, obert, grups paral·lels, controlat amb PBO (4:1) superioritat (ITTm)	1.104 pacients ≥ 18 anys amb angina de pit estable CCS II-III <sup>i</sup> ≥ 3 mesos i ≥ 3 atacs/set. Ritme sinusal, FC ≥ 60 bpm i tractament amb BB a dosis no màximes	16 set.	IVA + BB (n = 876)	BB optimitzat (n = 228)	FC
<b>ACA amb valoració de la morbimortalitat</b>						
BEAUTIFUL <sup>9</sup>	ACA, multicèntric, CD, grups paral·lels, controlat amb PBO (1:1) superioritat (ITT)	10.917 pacients ≥ 55 anys (o ≥ 18 anys si diabètic) amb arteriopatia coronària, FEVE < 40%, diàmetre telediastòlic VE > 56 mm, ritme sinusal i FC ≥ 60 bpm amb símptomes estables ≥ 3 mesos i tractament estable ≥ 1 mes	19 mesos*	IVA (n = 5.479)	PBO (n = 5.438)	Mort CV i hospitalització per IAM o IC (nova o agreujament)
SIGNIFY <sup>10</sup>	ACA, multicèntric, CD, grups paral·lels, controlat amb PBO (1:1) superioritat (ITT)	19.102 pacients ≥ 55 anys amb arteriopatia coronària sense IC clínica (FEVE > 40%), ritme sinusal, FC > 70 bpm i ≥ 1 factor pronòstic advers major o ≥ 2 factors pronòstics adversos menors	27,8 mesos*	IVA (n = 9.550)	PBO (n = 9.552)	Mort CV i IAM no mortal

**ACA:** assaig clínic aleatoritzat; **APE:** angina de pit estable; **ATE:** atenolol; **BB:** blocador beta; **bpm:** batecs per minut; **CCS:** Canadian Cardiovascular Society; **CD:** cegament doble; **CV:** cardiovascular; **FC:** freqüència cardíaca; **FEVE:** fracció d'ejecció ventricular esquerra; **IAM:** infart agut de miocardi; **IC:** insuficiència cardíaca; **ITT:** anàlisi per intenció de tractar; **ITTm:** anàlisi per intenció de tractar modificada; **IVA:** ivabradina; **PBO:** placebo; **set.:** setmanes; **VE:** ventricular esquerra. \*Mediana de seguiment.

<sup>i</sup>Classificació utilitzada per mesurar les limitacions funcionals que suposa l'angina en el pacient:

**Classe I:** l'activitat física ordinària no causa angina, com caminar i pujar escales. Es produeix angina amb l'esforç intens, ràpid o prolongat en l'àmbit laboral i/o l'oci.

**Classe II:** lleugera limitació de l'activitat ordinària. Caminar o pujar escales ràpidament, caminar en pujada, caminar o pujar escales després dels àpats, amb fred, vent, sota estrès emocional o només després del despertar.

**Classe III:** limitació marcada de l'activitat física ordinària com caminar una o dues illes i pujar per un tram d'escales en condicions normals i al ritme normal.

**Classe IV:** incapacitat per dur a terme qualsevol activitat física sense molèsties, l'angina pot estar present en repòs.

Els principals criteris d'exclusió de l'estudi ASSOCIATE van ser: cardiopatia important distinta de l'arteriopatia coronària, angina de pit en repòs, inestable o de Prinzmetal, IC amb classe funcional de la New York Heart Association (NYHA) III-IV, hipotensió simptomàtica o hipertensió no controlada, fibril·lació auricular (FA), aleteig auricular, marcapassos o desfibril·lador implantat i qualsevol condició que impedeixi la prova d'esforç, IR greu, anormalitats en els tests analítics hepàtics i trastorns tiroïdals no controlats.<sup>7</sup> En el CONTROL-2 es van excloure els pacients amb ICC de la classe NYHA III-IV, hipertensió i tractament amb verapamil o diltiazem.<sup>8</sup>

En l'estudi BEAUTIFUL es van excloure els pacients amb infart de miocardi o revascularització coronària < 6 mesos, ictus o atac isquèmic transitori < 3 mesos, marcapassos, cardioversor o desfibril·lador implantat, allargament congènit de l'interval QT, hipertensió no controlada IC classe NYHA IV i tractament amb inhibidors potents del CYP3A4.<sup>9</sup> En l'estudi SIGNIFY els principals criteris d'exclusió van ser IC classe NYHA ≥ II, hospitalització per IC < 1 any, hipotensió o antecedents CV de manera similar als estudis anteriors.<sup>10</sup>

Els ACA ASSOCIATE i BEAUTIFUL tenien una fase de titulació de la dosi d'IVA. Els pacients amb IVA van iniciar amb 5 mg/12 h que es va incrementar a 7,5 mg/12 h a les 2 setmanes si l'FC ≥ 60 bpm en l'estudi BEAUTIFUL i obligatòriament als 2 mesos en l'ACA ASSOCIATE, excepte si l'FC < 50 bpm. La dosi d'IVA es va reduir segons l'FC en repòs o els símptomes de bradicàrdia.<sup>7,9</sup> En l'estudi SIGNIFY els pacients amb IVA van començar amb 7,5 mg/12 h (5 mg/12 h els pacients ≥ 75 anys) i en cada visita es podia ajustar la dosi a 5 mg, 7,5 mg o 10 mg/12 h segons l'FC objectiu (55-60 bpm) i els símptomes de bradicàrdia.<sup>10</sup>

En tots els estudis la combinació CARVE + IVA es va administrar com a monocomponents i no com a CDF.

### **3.6. Quina eficàcia ha mostrat la CDF davant dels comparadors? És clínicament rellevant?**

#### **Característiques de la població**

La mitjana d'edat va ser 60 a 65 anys i entre el 50%-85% van ser homes. L'FC basal va ser entre 67-85 bpm i la PAS 128-145 mmHg. En l'estudi ASSOCIATE i en el CONTROL-2 el 67%-70% dels pacients van tenir angina classe II segons la Canadian Cardiovascular Society (CCS), i en el SIGNIFY un 63% van tenir angina de classe CCS ≥ II.<sup>16</sup> Entre el 37%-51% dels pacients van tenir un infart agut de miocardi (IAM) previ en l'ACA ASSOCIATE i el CONTROL-2 i entre el 73%-88% en el SIGNIFY i BEAUTIFUL. Finalment, els pacients de l'estudi BEAUTIFUL van tenir una FEVE basal del 32% i en el SIGNIFY i el CONTROL-2 del 55%-57%.<sup>7-10</sup>

Com a tractament basal antianginós el 87% dels pacients del BEAUTIFUL i el 83% del SIGNIFY prenen un BB. El 47% i el 90% dels pacients amb IVA van incrementar la dosi, en l'ACA BEAUTIFUL i ASSOCIATE, respectivament. La dosi mitjana d'IVA va ser 8,2 mg/12 h en l'ACA SIGNIFY (dosi màxima autoritzada 7,5 mg/12 h). Pel que fa al tractament per a la prevenció dels

esdeveniments CV en tots els ACA la majoria dels pacients van portar els tractaments recomanats.<sup>7-10</sup>

## Resultats

En l'ACA ASSOCIATE, d'un basal  $\approx 450$  segons la durada total de l'exercici en la prova d'esforç va augmentar en els pacients amb IVA + atenolol (24,3 segons) davant d'atenolol (7,7 segons), amb una diferència ajustada entre grups de 16,3 segons ( $p < 0,001$ ). Altres variables de la prova d'esforç, com el temps fins a l'aparició de l'angina i el temps fins a la depressió d'1 mm del segment ST de l'electrocardiograma, van ser coherents amb la variable principal. No obstant això, la freqüència dels atacs d'angina i el consum de nitrats de durada curta per setmana va ser iguals en ambdós grups als 4 mesos (0,9 i 0,7, respectivament). L'FC va disminuir 8,7 bpm en el grup d'IVA + atenolol i 1,4 bpm en el d'atenolol.<sup>7</sup>

En l'estudi CONTROL-2 a les 16 setmanes el grup d'IVA + BB va tenir menor FC (61 bpm vs. 63 bpm;  $p = 0,001$ ). Així mateix, més pacients amb IVA + BB van tenir una classificació CCS = 1 al final de l'estudi (37,1% vs. 28,0%) i no presentaven atacs d'angina (50,6% vs. 34,2%) que el grup amb optimització de la dosi de BB.<sup>8</sup>

En l'ACA BEAUTIFUL, amb una mitjana de seguiment de 19 mesos IVA més el tractament estàndard no va reduir el risc combinat de mort CV i hospitalització per IAM o IC (HR: 1,00 [0,91 a 1,10];  $p = 0,94$ ) de forma coherent en tots els subgrups preespecificats. L'FC basal va ser l'única variable amb interacció estadísticament significativa amb els resultats de la variable primària, tot i que en els pacients amb una FC  $\geq 70$  bpm tampoc es va detectar un benefici significatiu (HR: 0,91 [0,81-1,04];  $p = 0,17$ ). Respecte a les variables secundàries no hi va haver diferències en la mortalitat CV o total, tampoc en els ingressos per IC. Només va haver-hi diferències no ajustades per multiplicitat en els ingressos per IAM i per revascularització coronària (HR: 0,64 [0,49 a 0,84] i HR: 0,70 [0,52 a 0,93], respectivament), en els pacients amb FC  $\geq 70$  bpm.<sup>9</sup>

En l'informe públic d'avaluació s'inclou una anàlisi *post hoc* dels pacients amb angina simptomàtica basal (classe CCS  $\geq 2$ ; limitació lleugera de l'activitat física) en tractament amb BB ( $n = 1.350$ ). En aquesta anàlisi IVA es va associar a una reducció del risc en la variable primària (HR: 0,60 [0,41 a 0,87]), conduït per les hospitalitzacions per IAM.<sup>17</sup> En la subanàlisi dels pacients tractats específicament amb CARVE ( $n = 254$ ), els resultats de la variable primària van ser coherents amb l'anàlisi de tota la subpoblació tractada amb BB (HR: 0,40 [0,19 a 0,83]).<sup>1,18</sup>

En l'ACA SIGNIFY IVA davant de placebo no va reduir el risc mort per causa CV o d'IAM no mortal (HR: 1,08 [0,96-1,20],  $p = 0,20$ ). No hi va haver diferències entre en els grups en cap variable secundària. Hi va haver una interacció estadísticament significativa ( $p = 0,02$ ) entre el tractament i el subgrup preespecificat de pacients amb angina CCS  $\geq 2$  al basal. En aquest subgrup, hi va haver més esdeveniments de la variable primària (mort CV, IAM no mortal) en el grup d'IVA (HR: 1,18 [1,03 a 1,35]) i sembla ser consistent amb els dos components (HR: 1,16 [0,97 a 1,40]); i (HR: 1,18 [0,97 a 1,42]), per mort per causa CV i IAM no mortal, respectivament.<sup>10</sup>

Finalment, els estudis han mostrat bioequivalència entre la CDF i els monocomponents per separat.<sup>18</sup>

### Rellevància clínica dels resultats en eficàcia

L'EMA recomana avaluar els medicaments antianginosos en un estat d'esforç que pugui provocar un atac d'angina. En aquest sentit la valoració de la capacitat total d'exercici en el moment vall del tractament farmacològic es considera la variable més adequada. S'assumeix que la millora en la capacitat d'exercici suposa una reducció simptomàtica i un benefici per al pacient. A més, altres paràmetres de la prova d'esforç han de ser coherents amb els resultats principals. No s'ha establert quin és el mínim valor clínicament rellevant en la capacitat total d'exercici.<sup>19</sup>

En població simptomàtica pretractada amb BB, afegir-hi IVA a un BB (atenolol) va millorar en 16 segons ( $\approx 4\%$  del basal) la durada total d'una prova d'esforç. Es desconeixen els resultats formals d'IVA + atenolol davant de l'optimització de la dosi d'atenolol, però en una comparació indirecta inclosa a l'EPAR d'IVA els resultats van ser de magnitud similar. Per altra banda, en el subgrup de pacients ( $n = 144$ ) que es considerava que en el basal prenen la dosi màxima de BB segons les seves característiques ( $FC \leq 60$  bpm,  $PAS \leq 100$  mmHg o interval PR  $> 200$  ms) i aquells amb una  $FC \leq 65$  bpm al basal ( $n = 436$ ) els resultats van ser similars a la població general. És a dir, IVA va millorar els paràmetres de la prova d'esforç en pacients en els quals no es va poder augmentar la dosi del BB i els pacients amb una FC baixa a l'inici. Finalment, tot i que la magnitud en la millora de la capacitat a l'exercici és dubtosa va ser similar a l'obtinguda amb altres medicaments antianginosos quan s'utilitzen en combinació amb BB.<sup>17</sup>

L'ACA CONTROL-2 presenta una sèrie de limitacions metodològiques com són el disseny obert, les variables no estan ajustades per multiplicitat, no s'especifica el càlcul de la mostra en l'article i només va incloure població russa. La diferència en l'FC va ser 2 bpm entre els grups i no es considera clínicament rellevant. No obstant això, els resultats de millora en la classificació CCS i de pacients sense angina semblen coherents amb els de l'estudi ASSOCIATE amb cert benefici simptomàtic quan s'afegeix IVA al tractament amb BB.<sup>8</sup>

Els resultats de l'estudi BEAUTIFUL indiquen que en la població inclosa en aquest estudi (arteriopatia coronària simptomàtica estable i disfunció sistòlica), com en la resta de resultats dels estudis dels tractaments antianginosos de segona línia, no es va demostrar un efecte positiu en termes de morbidimortalitat d'IVA. L'EMA va considerar els resultats d'aquest estudi com a dades de suport del perfil de seguretat cardíaca d'IVA.<sup>17</sup> En l'anàlisi *post hoc* en pacients amb angina simptomàtica i tractament amb BB hi va haver una reducció en els esdeveniments de la variable primària conduïda per les hospitalitzacions per IAM. Cal tenir en compte que no es poden extreure conclusions formals a partir de les anàlisis *post hoc*, ja que són generadores d'hipòtesis.

L'estudi SIGNIFY és un estudi neutre de morbiditat i mortalitat en els pacients amb arteriopatia coronària, funció sistòlica preservada i  $FC > 70$  bpm, els pacients en els quals els autors esperaven que IVA milloraria les variables clíniques. No obstant això, en el subgrup preespecificat de pacients amb angina CCS  $\geq 2$  ( $n = 12.049$ ), la incidència de la variable primària va ser superior

en el grup d'IVA (7,6% vs. 6,5%), afavorint el placebo. La diferència d'esdeveniments va ser petita (69) i principalment van ser IAM no mortals. Tot i que no s'han aclarit totalment les raons d'aquestes troballes, alguns factors que es poden considerar que contribueixen són: dosi d'inici alta i dosis permeses superiors a les autoritzades (risc més gran de bradicàrdia), ús concomitant de verapamil, diltiazem i d'altres inhibidors potents del CYP3A4. Els resultats de l'estudi SIGNIFY van conduir a la publicació d'una nota informativa de l'AEMPS en pacients amb angina de pit estable i de la implementació de mesures per a la minimització de riscos.<sup>10,20</sup>

### **3.7. Quin és el perfil de seguretat de la CDF CARVE/IVA? Pot la combinació incrementar les reaccions adverses respecte a la monoteràpia?**

#### **Esdeveniments adversos**

Els dos components de la CDF CARVE/IVA disposen d'experiència d'ús tant en monoteràpia com en combinació. El perfil de seguretat de la CDF és concordant amb el que es coneix per a cadascun dels principis actius, caracteritzat pels efectes de classe propis dels BB i de la IVA.

Per a CARVE, les reaccions adverses (RA) descrites a la fitxa tècnica són: com a molt freqüents, cefalea, mareig, astènia, fatiga (lleus i més freqüents a l'inici del tractament), hipotensió i ICC; com a freqüents, bradicàrdia, hipercolesterolèmia, precipitació de la manifestació d'una DM latent o un agreujament d'una DM manifesta i trastorns en el control de la glucosa, augment de pes, exacerbació de l'asma, deteriorament reversible de la funció renal, edema (pulmonar, perifèric), alteració de la circulació perifèrica, hipotensió postural, dispnea, trastorns gastrointestinals, anèmia, depressió, trastorns oculars, dolor en les extremitats, gota, infeccions del tracte respiratori i del tracte urinari, incontinència urinària en dones. Per a IVA es descriuen com a RA molt freqüents, foscens, i com a freqüents, cefalea, mareig, visió borrosa, bradicàrdia, bloqueig cardíac, extrasístoles ventriculars, FA i PA no controlada.<sup>1</sup>

Els foscens comencen, generalment, durant els dos primers mesos de tractament i després poden repetir-se. Es desencadenen normalment per variacions brusques de la intensitat lluminosa i remeten durant o després del tractament.<sup>1</sup>

En l'ACA BEAUTIFUL, el perfil de seguretat d'IVA + CARVE (n = 146) en pacients amb angina simptomàtica va ser similar al perfil de seguretat conegut per IVA i no van aparèixer nous problemes de seguretat comparats amb el grup de CARVE sol (n = 142).<sup>18</sup>

En l'ACA ASSOCIATE, l'EA més freqüent va ser la bradicàrdia, un 4,2% dels pacients tractats amb IVA + atenolol i un 0,5% dels tractats amb atenolol. Els foscens i la visió borrosa es van produir en el 2% dels tractats amb IVA + atenolol i en un 0,9% dels tractats amb atenolol. Un 2,9% dels pacients tractats amb IVA + atenolol i el 0,9% dels tractats amb atenolol van discontinuar el tractament per un EA (principalment per bradicàrdia i agreujament de l'angina). Es van comunicar com a EA greus l'1,1% dels pacients tractats amb IVA + atenolol i el 0,7% dels tractats amb atenolol.<sup>7</sup>

En l'estudi CONTROL-2, el 18,4% dels pacients tractats amb un BB optimitzat i el 9,4% dels tractats amb IVA + BB va tenir un EA. La freqüència d'asma, dispnea, hipotensió i fatiga va ser més gran en el grup de BB optimitzat. No hi va haver diferències en les hospitalitzacions, mort, IAM no mortal, ictus no mortal o FC < 50 bpm.<sup>8</sup>

En l'estudi SIGNIFY, el 73,3% dels pacients tractats amb IVA i el 66,9% dels pacients tractats amb placebo van comunicar un esdeveniment advers (EA). Els EA més freqüents (> 1%) superiors en el grup d'IVA van ser: bradicàrdia (18% vs. 2,3%), fosfens (5,4% vs. 0,5%), FA (5,3% vs. 3,8%), prolongació de l'interval QT (1,8% vs. 0,7%) i visió borrosa (1,2% vs. 0,4%). El 37,6% dels pacients amb IVA i el 35,4% dels pacients amb placebo van tenir un EA greu. Les discontinuacions per EA van ser 13,2% vs. 7,4%, per a IVA i placebo, respectivament.<sup>10</sup>

Les recomanacions de la nota informativa derivada de l'estudi SIGNIFY són: no iniciar el tractament si l'FC < 70 bpm, no superar la dosi màxima de 7,5 mg/12 h, suspendre el tractament si no existeix millora simptomàtica als 3 mesos de tractament o si apareix FA. S'ha de monitorar l'FC abans del tractament i després de cada modificació de la dosi i es contraindica el tractament combinat amb verapamil o diltiazem.<sup>21</sup>

Segons les dades del programa de farmacovigilància d'IVA a Europa fins a 2014, les reaccions adverses més freqüents comunicades en pacients en tractament amb CARVE + IVA van ser: bradicàrdia, fatiga/astènia, mareig, hipotensió, dispnea, fotòpsia, malestar/presíncope i IC.<sup>18</sup>

### Contraindicaciones

- Hipersensibilitat a qualsevol component.
- Insuficiència hepàtica greu.
- IC aguda o inestable/descompensada.
- Angina inestable, angina de Prinzmetal.
- Bloqueig A-V de 2n-3r grau; malaltia del node sinoatrial (inclòs bloqueig sinoauricular).
- Bradicàrdia simptomàtica o greu (< 50 bpm).
- Infart agut de miocardi; xoc cardiogènic.
- Dependència de marcapassos (FC regulada exclusivament pel marcapassos).
- Malaltia vascular perifèrica (MVP) greu (p. ex. Raynaud).
- Hipotensió greu (PAS < 90 mmHg, PA diastòlica < 50 mmHg).
- Malaltia pulmonar obstructiva crònica associada amb obstrucció bronquial, antecedent de broncoespasme/asma.
- Acidosi metabòlica.
- Feocromocitoma no tractat.
- Combinació amb verapamil, diltiazem o amb inhibidors potents del CYP3A4.
- Embaràs, lactància i dones amb edat avançada que no utilitzen mètodes anticonceptius.



## Precaucions

- IVA s'ha d'utilitzar amb precaució en pacients amb hipotensió lleu o moderada.
- Es recomana endarrerir la cardioversió amb corrent continu fins a 24 hores després de l'última dosi.
- S'ha d'evitar en pacients amb síndrome congènita de l'allargament de l'interval QT.
- CARVE pot emmascarar els símptomes i signes d'una hipoglucèmia aguda i empitjorar el control de la glucèmia. CARVE pot emmascarar els signes d'hipertiroidisme i els símptomes de la tirotoxicosi.
- CARVE pot disminuir la secreció lacrimal i s'ha d'avisar els pacients amb lents de contacte.
- S'ha d'utilitzar amb precaució en pacients amb antecedents de reaccions d'hipersensibilitat greus, així com a pacients amb teràpia de dessensibilització, atès que CARVE pot augmentar tant la sensibilitat als al·lèrgens com la gravetat de les reaccions anafilàctiques.
- L'efecte dels BB pot precipitar o agreujar els símptomes de la MVP.
- Els BB poden empitjorar les reaccions de la pell i s'ha de valorar el benefici-risc en pacients amb antecedents de psoriasi associada a tractament amb BB.
- En pacients amb feocromocitoma s'ha d'administrar un fàrmac blocador alfa abans d'iniciar tractament amb BB. No hi ha experiència d'ús amb CARVE en aquesta malaltia i s'ha de tenir precaució en pacients en els quals se sospita la presència d'un feocromocitoma.
- No s'ha d'utilitzar en pacients amb hipertensió làbil o secundària, hipotensió ortostàtica, miocarditis aguda, obstrucció hemodinàmicament important de les vàlvules cardíaques o del tracte de sortida ventricular o tractament concomitant amb antagonistes dels receptors alfa 1 o agonistes dels receptors alfa 2.

## Interaccions

- L'administració conjunta amb barbitúrics pot reduir l'eficàcia del CARVE.
- Els inhibidors i els inductors del CYP2D6 i CYP2C9 poden alterar el metabolisme del CARVE.
- CARVE és un substrat i un inhibidor de la glicoproteïna P (gp-P). És possible que incrementi la biodisponibilitat dels fàrmacs transportats per la gp-P i que la seva biodisponibilitat sigui alterada pels inductors o inhibidors de la gp-P.
- No es recomana l'administració concomitant amb medicaments que prolonguin l'interval QT. S'ha de tenir precaució amb els diürètics no estalviadors de potassi, pel possible risc d'arrítmies greus en els pacients amb hipopotassèmia.
- No es recomana l'administració concomitant amb antiarrítmics intravenosos de la classe Ia o Ic pel risc d'IC. S'ha de tenir precaució amb els anestèsics (sinergia de l'efecte inotrópic negatiu) i els broncodilatadors agonistes beta (impediment de l'efecte del broncodilatador).
- Hi pot haver un increment de l'efecte dels antihipertensius, els nitrats, els simpaticomimètics alfa i beta i els BB oftàlmics amb l'administració concomitant.
- L'administració concomitant amb antiinflamatoris no esteroïdals, estrògens o corticoesteroides pot disminuir l'efecte sobre la PA i amb blocadors neuromusculars es pot augmentar el bloqueig neuromuscular.

*Es recomana consultar la [fitxa tècnica](#) per obtenir informació detallada i actualitzada de les contraindicacions, precaucions i interaccions d'aquest fàrmac.*

### **3.8. És possible ajustar la dosi amb les presentacions disponibles? L'augment en la dosi d'un dels fàrmacs implicaria un increment innecessari dels altres fàrmacs?**

Estan autoritzades presentacions amb la CDF que contenen 6,25 mg, 12,5 mg i 25 mg de CARVE i 5 mg o 7,5 mg d'IVA. Tot i que les presentacions de 12,5 mg i 25 mg de CARVE, ara mateix, estan comercialitzades amb la dosi d'IVA de 5 mg.

Com a monocomponents, CARVE està comercialitzat a la dosi de 6,25 mg i 25 mg i IVA en 5 i 7,5 mg. Per tant, la utilització de la CDF disposaria d'una dosi intermèdia de CARVE que es podria requerir per a una reducció de la dosi per aparició d'EA i la varietat de dosis disponibles no suposaria un increment innecessari dels monocomponents. Amb dades provinents del laboratori, les dosis comercialitzades corresponen a un 75% de les dosis prescrites dels monocomponents en associació.

### **3.9. Hi ha evidència que la combinació millori la conveniència del tractament i que pugui induir o prevenir errors de medicació?**

La combinació de dos principis actius en un únic comprimit presenta l'avantatge teòric d'associar-se a una millor adherència que l'ús de dos comprimits per separat, tot i que aquest fet no ha estat clarament demostrat.



### 3.10. La combinació té un cost inferior als monocomponents administrats per separat? La combinació té un cost inferior a altres alternatives? Quin impacte pressupostari s'estima amb la seva comercialització?

#### Cost incremental

A la taula 3 es mostra el cost de la CDF CARVE/IVA i dels seus monocomponents.

**Taula 3. Cost de CARVE/IVA i dels seus comparadors**

	CARVE/IVA	CARVE + IVA		CARVE
Presentacions	Carevalan® 6,25/5 mg; 6,25/7,5 mg; 12, 5/5 mg; 25/5 mg. 56 compr. rec.	Carvedilol EFG® 6,25 mg i 25 mg. 28 compr.	Ivabradina EFG® 5 mg i 7,5 mg. 56 compr. rec.	Carvedilol EFG® 6,25 mg i 25 mg. 28 compr.
Preu envàs / preu unitari†	31,30 43,40 34,08 40,15	2,50 6,04	25,85 43,27	2,50 6,04
Posologia	1 comprimit/12 hores	1 comprimit/12 hores		1 comprimit/12 hores
Cost dia	1,12 € 1,43 € 1,22 € 1,43 €	0,18 € 0,43 €	1,03 € 1,55 €	0,18 € 0,43 €
Cost tractament anual	6,25/5 = 408,80 € 6,25/7,5 = 521,95 € 12,5/5 = 445,30 € 25/5 = 492,75 €	441,65 € 631,45 € 507,35 € 532,90 €		65,70 € 156,95 €
Cost incremental anual (cost referència – cost comparador)*	Referència	CARVE 6,25 + IVA 5: <b>-32,85 €(-7,44%)</b> CARVE 6,25 + IVA 7,5: <b>-40,15 €(-7,53%)</b> CARVE 12,5 + IVA 5: <b>-62,05 €(-12,23%)</b> CARVE 25 + IVA 5: <b>-109,50 €(-17,34%)</b>		+343,10 €(+522,22%) +456,25 €(+694,44%) - +335,80 €(+213,95%)

**CARVE:** carvedilol; **compr. rec.:** comprimit recobert; **IVA:** ivabradina.

†PVP + IVA – RDL 8/2010 en €, consultat al Catàleg de productes farmacèutics del CatSalut, febrer 2019.

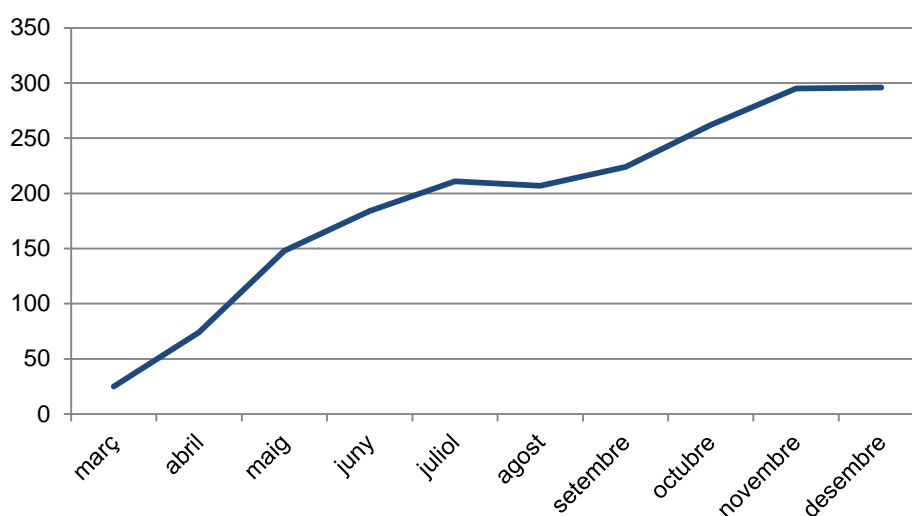
\*Signe positiu (+): el medicament avaluat té un cost superior al comparador. Signe negatiu (-): el medicament avaluat té un cost inferior al comparador.

## Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari

Segons dades provinents del fitxer de prestació farmacèutica del CatSalut, l'any 2018 a Catalunya van rebre la CDF CARVE/IVA 455 pacients que va suposar un cost associat de 85.451 €. Pel que fa a les dosis de la CDF, la més utilitzada va ser la dosi de 6,25/5 mg (43%), seguit de la de 25/5 mg i 12,5/5 mg (21% cadascuna) i per últim la de 6,25/7,5 mg (15%).

En el gràfic 1 es mostra el nombre de pacients mensuals de la CDF CARVE/IVA des de la seva comercialització (març 2018) fins a desembre 2018.

**Gràfic 1. Pacients en tractament amb la CDF CARVE/IVA**



D'altra banda, 12.493 pacients van rebre IVA com a monocomponent que va suposar un cost associat de 3.470.718 €.

En un tall transversal recent (1 d'abril) hi havia 4.034 pacients tractats amb un BB + IVA, dels quals 1.027 van estar tractats amb CARVE + IVA. Les dosis més prescrites de CARVE + IVA van ser 6,25/5 mg i 25/5 mg, cadascuna en un 39% dels pacients.

Per altra banda i segons les dades de l'Institut Català de la Salut, 15.962 pacients van tenir una prescripció d'IVA durant el període 2014-2018. El 63,3% van ser homes i la mitjana d'edat va ser 71,2 anys. D'aquests, el 50,1% van tenir un diagnòstic de cardiopatia isquèmica (CI), l'11,7% d'IC i el 12,2% de CI + IC. De tots els pacients amb prescripció d'IVA, el 42,2% tenia prescrit un BB i el 21,7% dels pacients amb BB van ser tractats amb CARVE. Específicament dels pacients amb diagnòstic registrat de CI i CI + IC van tenir prescrit un BB un 44,5% i un 50,8%, respectivament. D'aquests, el 15,5% i el 33,1% van ser tractats amb CARVE, respectivament.

Per calcular l'impacte pressupostari s'ha fet un escenari de màxims en el qual es consideren candidats a la CDF tots els pacients que compleixen la indicació autoritzada, és a dir, aquells que ja estan en tractament amb CARVE + IVA com a monofàrmacs. No s'han considerat 128 pacients tractats amb els monofàrmacs amb dosis de CARVE + IVA no comercialitzades com a CDF.

Amb aquestes consideracions, la incorporació de la CDF CARVE/IVA tindria un impacte pressupostari estimat negatiu enguany per ambdues indicacions autoritzades (vegeu taula 5).

**Taula 5. Estimació de l'impacte pressupostari de CARVE/IVA**

Any	Nombre de pacients candidats a la CDF	Despesa anual estimada del nou tractament*	Impacte pressupostari teòric*	Impacte sobre pressupost total de medicaments*
2019	899	412.428,10 €	-39.898,15 €	-0,002% (recepta)

**CDF:** combinació a dosis fixes. \*No es considera el percentatge d'aportació dels pacients (possible sobreestimació).

## Annex 1. Avaluació de fonts secundàries

### Avaluacions d'altres organismes

**Taula 6. Recomanacions d'altres organismes sobre carvedilol/ivabradina**

Organisme	Àmbit d'aplicació	Recomanació
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Anglaterra	29.01.2019: no avaluat
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Escòcia	29.01.2019: no avaluat
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Canadà	29.01.2019: no avaluat
Haute Autorité de Santé (HAS)	França	29.01.2019: no avaluat

## Annex 2. Informació sobre els comparadors

Taula 7. Característiques comparades amb altres fàrmacs utilitzats en el mateix escenari<sup>†</sup>

Fàrmac	Mecanisme d'acció	FC	PAS	Millora simptomàtica	Benefici morbiditat i mortalitat	Reaccions adverses principals
<b>Blocadors beta</b>	Reducció del consum d'oxigen, l'FC i la pressió arterial	↓↓↓	↓↓	Sí	No	Bradicàrdia, hipotensió, broncoespasme, trastorns en el control de la glucèmia, depressió, letargia, restrenyiment, disfunció erèctil
<b>Antagonistes del calci dihidropiridínics</b>	Inhibició dels canals de calci voltatge dependents tipus L. Increment del flux coronari i reducció del consum d'oxigen	↑	↓↓↓	Sí	No	Hipotensió, cefalea, mareig, rubor, palpitations, edema perifèric
<b>Verapamil, diltiazem (no dihidropiridínics)</b>	Inhibició dels canals de calci voltatge dependents tipus L. Increment del flux coronari i reducció del consum d'oxigen	↓↓	↓↓	Sí	No	Hipotensió, cefalea, mareig, rubor, palpitations, edema perifèric, restrenyiment, bloqueig auriculoventricular
<b>Nitrats de durada llarga</b>	Vasodilatació mitjançant òxid nítric. Increment del flux coronari	↑	↓	Sí	No	Cefalea, hipotensió, palpitations, rubor, síncope
<b>Ivabradina</b>	Inhibidor I <sub>f</sub> del node sinoauricular amb disminució de l'FC	↓↓	↓	Sí	No	Bradicàrdia, fofens
<b>Ranolazina</b>	Inhibició del corrent tardà de sodi i promoure l'oxidació de la glucosa (millora del metabolisme en condicions d'isquèmia)	-	-	Sí	No	Restrenyiment, nàusees, mareig, hipotensió postural, allargament de l'interval QT
<b>Trimetazidina</b>	Reducció de l'oxidació d'àcids grassos lliures i augment de l'ús de glucosa pel miocardi isquèmic	-	-	Sí	No	Nàusees, vòmits, cefalea

FC: freqüència cardíaca, PAS: pressió arterial sistòlica.

<sup>†</sup>Adaptat i traduït de Ferrari *et al.* Nat Rev Cardiol. 2018 Feb;15(2):120-132 i Ben-Dor *et al.* Heart. 2007 Jul; 93(7): 868–874.<sup>22,23</sup>

## Bibliografia

1. Fitxa tècnica de Carevalan® (carvedilol i ivabradina). Les Laboratoires Servier. Madrid (Espanya): Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [Internet]. gener 2018 [consultat: gener 2019]. Disponible a: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/81736/FT\\_81736.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/81736/FT_81736.html)
2. Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2013;34(38):2949-3003.
3. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease. *Circulation*. 2012;126(25).
4. National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Stable angina: management (CG126). [Internet]. agost 2016 [consultat: febrer 2019]. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg126>
5. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40(2):87-165.
6. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of stable angina. Edinburgh: SIGN; 2018. (SIGN publication no. 151) [Internet]. abril 2018 [consultat: març 2019]. Disponible a: <https://www.sign.ac.uk/assets/sign151.pdf>
7. Tardif J-C, Ponikowski P, Kahan T, ASSOCIATE Study Investigators. Efficacy of the I(f) current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Heart J*. 2009;30(5):540-8.
8. Glezer M, Vasyuk Y, Karpov Y. Efficacy of Ivabradine in Combination with Beta-Blockers Versus Uptitration of Beta-Blockers in Patients with Stable Angina (CONTROL-2 Study). *Adv Ther*. 2018;35(3):341-52.
9. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R, BEAUTIFUL Investigators. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008;372(9641):807-16.
10. Fox K, Ford I, Steg PG, Tardif J-C, Tendera M, Ferrari R, et al. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371(12):1091-9.
11. Koester R, Kaehler J, Ebelt H, Soeffker G, Werdan K, Meinertz T. Ivabradine in combination with beta-blocker therapy for the treatment of stable angina pectoris in every day clinical practice. *Clin Res Cardiol*. 2010;99(10):665-72.
12. Werdan K, Ebelt H, Nuding S, Höpfner F, Hack G, Müller-Werdan U. Ivabradine in combination with beta-blocker improves symptoms and quality of life in patients with stable angina pectoris: results from the ADDITIONS study. *Clin Res Cardiol*. 2012;101(5):365-73.
13. Zarifis J, Grammatikou V, Kallistratos M, Katsivas A, Investigators of the Prospective, Noninterventional, Observational Study of the Antianginal Efficacy of Ivabradine During a 4-Month Treatment of a Greek Population With Coronary Artery Disease on B of the I of the, Noninterventional, et al. Treatment of Stable Angina Pectoris With Ivabradine in Everyday Practice: A Pan-Hellenic, Prospective, Noninterventional Study. *Clin Cardiol*. 2015;38(12):725-32.
14. Amosova E, Andrejev E, Zaderey I, Rudenko U, Ceconi C, Ferrari R. Efficacy of Ivabradine in Combination with Beta-Blocker Versus Uptitration of Beta-Blocker in Patients with Stable Angina. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2011;25(6):531-7.
15. Perings S, Stöckl G, Kelm M, RESPONSIVE study investigators. Effectiveness and Tolerability of Ivabradine with or Without Concomitant Beta-Blocker Therapy in Patients with Chronic Stable Angina in Routine Clinical Practice. *Adv Ther*. 2016;33(9):1550-64.
16. Campeau L. Letter: Grading of angina pectoris. *Circulation*. 1976;54(3):522-3.

17. Committe for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Corlentor® (ivabradina). EMEA/H/C/000598/II/0010. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA) [Internet]. octubre 2009 [consultat: març 2019]. Disponible a: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion-variation/corlentor-h-c-598-ii-0010-epar-scientific-discussion-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion-variation/corlentor-h-c-598-ii-0010-epar-scientific-discussion-variation_en.pdf)
18. Public Assessment Report. Decentralised Procedure. Carivalan® (carvedilol/ivabradina). NL/H/3546/001-006/DC. Utrecht (The Netherlands): Medicines Evaluation Board (MEB). [Internet]. abril 2017 [consultat: febrer 2019]. Disponible a: [https://mri.cts-mrp.eu/Human/Downloads/NL\\_H\\_3546\\_001\\_PAR.pdf](https://mri.cts-mrp.eu/Human/Downloads/NL_H_3546_001_PAR.pdf)
19. European Medicines Agency (EMA): Guideline on the clinical investigation of anti-anginal medicinal products in stable angina pectoris. [Internet]. juny 2006 [consultat: març 2019]. Disponible a: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-anti-anginal-medicinal-products-stable-angina-pectoris\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-anti-anginal-medicinal-products-stable-angina-pectoris_en.pdf)
20. Committe for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Corlentor® (ivabradina). EMEA/H/C/000598/II/A20/1404. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA) [Internet]. novembre 2014 [consultat: març 2019]. Disponible a: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/corlentor-h-c-598-a20-1404-epar-assessment-report-article-20\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/corlentor-h-c-598-a20-1404-epar-assessment-report-article-20_en.pdf)
21. Ivabradina (Corlentor®, Procoralan®): restricciones de uso en pacientes con angina de pecho crónica estable Ref.07/2014. Nota informativa. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). [Internet]. novembre 2014 [consultat: març 2019]. Disponible a: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/docs/NI-MUH\\_FV\\_17-ivabradina.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/docs/NI-MUH_FV_17-ivabradina.pdf)
22. Ferrari R, Camici PG, Crea F, Danchin N, Fox K, Maggioni AP, et al. Expert consensus document: A «diamond» approach to personalized treatment of angina. Nat Rev Cardiol. 2018;15(2):120-32.
23. Ben-Dor I, Battler A. Treatment of stable angina. Heart. 2007;93(7):868-74.